

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ketensin omhulde tabletten 20 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ketensin bevat per omhulde tablet ketanserinwaterstofattraat overeenkomend met 20 mg ketanserin.

Hulpstof met bekend effect: elke omhulde tablet bevat 55,96 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, biconvexe, oblong filmomhulde tabletten van 12,5 mm lang, 5,3 mm breed en 2,5 mm dik met een breukstreep aan één kant en de inscriptie 'JANSSEN' aan de ene zijde en Ke/20 aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg Ketensin, 2 maal per dag, ongeacht de ernst van de hypertensie. Indien na een maand het resultaat niet bevredigend is, kan de dosis worden verhoogd tot 40 mg, 2 maal per dag.

Het is niet aan te raden hogere doses dan 40 mg ketanserin per inname toe te dienen, aangezien dit de bloeddruk niet verder verlaagt. Als het antihypertensief effect onvoldoende blijft, kan Ketensin gecombineerd worden met de gebruikelijke doses van diuretica,  $\beta$ -blokkers of ACE-remmers (zie rubriek 4.5). Indien Ketensin samen met een diureticum toegediend wordt, moet er steeds een kaliumsparend diureticum in het chronische behandelingsschema worden opgenomen tenzij tevens wordt gecombineerd met een ACE-remmer.

Bij oudere patiënten en patiënten met renale insufficiëntie kunnen de gewone doseringen Ketensin worden toegepast. Bij patiënten met leverinsufficiëntie dient de startdosis gehalveerd te worden (2 maal per dag 10 mg). Bij deze patiënten zijn hogere doses dan 20 mg, 2 maal per dag niet aangewezen.

##### Wijze van toediening

Ketensin kan voor, tijdens of na de maaltijd worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- patiënten met pathologische bradycardie (hartslag <50 per minuut), bijv. tweede- of derdegraads AV-block of sick sinus syndroom
- patiënten met aanhoudende ventriculaire tachycardie of ventriculaire fibrillatie
- patiënten met hypokaliëmie (zie ook rubriek 4.4.)
- patiënten met hypomagnesiëmie
- patiënten met een aangeboren verlenging van het QT-interval
- patiënten met aangeboren verlenging van het QT-interval in de familiale (medische) voorgeschiedenis
- patiënten met een verworven verlenging van het QT-interval, zoals bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie ook rubriek 4.5)
- patiënten met hartritmestoornissen in de (medische) voorgeschiedenis

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Algemeen

Omdat bij enkele patiënten een verlenging is waargenomen van het QT-interval van het ECG, wordt aanbevolen bij alle patiënten een ECG te maken voordat met de behandeling met Ketensin wordt gestart en binnen 24 uur na aanvang van de behandeling nogmaals. Als blijkt dat het QT-interval voor behandeling met Ketensin reeds verlengd is, mag Ketensin niet worden gebruikt (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Bij QT-verlenging tijdens de behandeling dient voortzetting van de behandeling met Ketensin te worden heroverwogen.

Bij patiënten bij wie het risico bestaat op hypokaliëmie (bijv. bij chronisch gebruik van corticoïden, laxantia of diuretica die kaliumverlies kunnen bevorderen) dient de kaliumspiegel regelmatig gecontroleerd te worden. Indien hypokaliëmie optreedt, dient de behandeling met Ketensin onderbroken te worden.

De absorptie van ketanserin is afhankelijk van de zuurgraad van de maaginhoud. Bij een toenemende pH neemt de mate en snelheid van absorptie van ketanserin af. Toediening van antacida dient 1½ -2 uur voor of na toediening van ketanserin te geschieden.

#### Nierfunctiestoornissen

Bij hemodialysepatiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn de ketanserin-plasmaspiegels vergelijkbaar met die van patiënten met een normale nierfunctie. Ketanserin wordt niet verwijderd door hemodialyse.

#### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie is de biologische beschikbaarheid van ketanserin verhoogd door de verlaagde hepatische eliminatie. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is niet veranderd.

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn hogere doses dan 20 mg, 2 maal per dag niet aangewezen.

Gedurende de therapie met Ketensin is geen invloed op enzymen van de lever gemeld die duidt op een stoornis in de leverfunctie. Dergelijke reacties zijn echter theoretisch steeds mogelijk bij alle farmaca die door de lever worden gemetaboliseerd.

Ketensin omhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ketensin kan gelijktijdig met diuretica,  $\beta$ -blokkers of ACE-remmers worden toegediend. Indien Ketensin samen met een diureticum toegediend wordt, moet er steeds een kaliumsparend diureticum in het chronische behandelingsschema worden opgenomen, tenzij tevens wordt gecombineerd met een ACE-remmer.

Er is weinig ervaring met de combinatie van Ketensin met andere typen antihypertensiva.

Het gelijktijdig gebruik van Ketensin met stoffen die de QT-tijd van het hart verlengen moet vermeden worden. Hiertoe behoren o.a.:

- klasse Ia en Ic anti-aritmica (zoals kinidine, procaïnamide, disopyramide en flecaïnide) en klasse III anti-aritmica (zoals sotalol en amiodaron)
- tricyclische antidepressiva (zoals amitryptiline) en bepaalde tetracyclische antidepressiva (zoals maprotiline)
- bepaalde antipsychotica (zoals fenothiazinen en sertindol)
- bepaalde antihistaminica (terfenadine)
- cisapride

Gelijktijdig gebruik van cimetidine (en mogelijk andere  $H_2$ -antagonisten) heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van ketanserin. Ook antacida hebben geen invloed op de biologische beschikbaarheid van ketanserin wanneer zij minstens 1½ uur voor of na ketanserin worden ingenomen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Om de eventuele schadelijkheid van het gebruik van Ketensin tijdens de zwangerschap bij de mens te beoordelen, bestaan er onvoldoende gegevens. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Bij pre-eclamptische vrouwen die Ketensin gebruiken, is tot dusver geen nadelig effect op de foetus waargenomen. Het gebruik van Ketensin tijdens de zwangerschap dient alleen te worden overwogen als de voordelen de nadelen overtreffen.

##### Borstvoeding

Er zijn geen humane gegevens bekend. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat ketanserin met de moedermelk wordt uitgescheiden. Tijdens Ketensin-behandeling dient geen borstvoeding gegeven te worden.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Waakzaamheidsstudies tonen aan dat alleen bij de eerste dosis een lichte graad van vermindering van de waakzaamheid optreedt. Daarom kan de eerste dosis het best bij het slapengaan genomen worden. Daarna heeft Ketensin, in de aangegeven dosering, geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De eerste dagen van de behandeling kunnen één tot twee uur na inname van Ketensin, lusteloosheid en concentratieverlies optreden. In zeldzame gevallen zijn verlenging van het QT-interval en/of ventriculaire aritmieën (torsade de pointes) gemeld. Het betreft hier met name gepredisponeerde patiënten. Een lichte afname in de serumspiegel van calcium en totaal cholesterol en een lichte toename in creatininespiegel kunnen voorkomen, zonder verandering in de ureum- en de urinezuurspiegel.

### Gegevens uit klinische studies

De veiligheid van Ketensin werd geëvalueerd in 880 patiënten (tussen 20 en 88 jaar) die deelnamen aan 11 klinische studies (waaronder twee placebo-gecontroleerde studies) voor de behandeling van milde, matige of ernstige hypertensie. Deze patiënten namen minstens één dosis Ketensin en leverden de veiligheidsgegevens aan. Bijwerkingen die in deze studies bij  $\geq 1\%$  van de met Ketensin behandelde patiënten zijn waargenomen, staan in onderstaande tabel.

Bijwerkingen zijn opgenomen in de onderstaande lijst, ingedeeld naar frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### **Psychische stoornissen**

Slaapstoornis	Vaak
Somnolentie	Vaak

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

Duizeligheid	Zeer vaak
Hoofdpijn	Vaak
Verminderd bewustzijn	Vaak

#### **Oogaandoeningen**

Aandoeningen van het oog	Vaak
--------------------------	------

#### **Maagdarmsstelselaandoeningen**

Dyspepsie	Vaak
Stoornissen van het maagdarmsstelsel	Vaak
Abdominaal ongemak	Vaak

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vermoeidheid	Vaak
Oedeem	Vaak
Droogte ter hoogte van de slijmvliezen	Vaak
Gevoel van onbehagen	Vaak

#### **Onderzoeken**

Gewichtstoename	Vaak
-----------------	------

Een droge mond werd als bijwerking waargenomen bij  $< 1\%$  van de met Ketensin behandelde patiënten die deelnamen aan de 11 klinische studies (N = 880).

### Post-marketing gegevens

Er werden geen andere bijwerkingen geïdentificeerd afkomstig van spontane meldingen na het op de markt brengen van Ketensin dan deze die gerapporteerd werden tijdens de klinische studies.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Een overdosis met ketanserin werd gerapporteerd (bij volwassenen). De neveneffecten komen in het algemeen overeen met de farmacologie van het product en zijn somnolentie, hypotensie en verlenging van het QT-interval. Andere belangrijke symptomen zijn: sufheid, visusstoornissen en mogelijk syncope.

### Behandeling

Een maagspoeling kan binnen het uur na inname uitgevoerd worden. Indien aangewezen kan actieve kool worden toegediend.

Een electrocardiogram moet worden uitgevoerd.

Indien hypotensie optreedt en aanhoudt, moet rekening gehouden worden met kans op hypovolemie. Dit dient behandeld te worden met geschikte parenterale vloeistof therapie of een vasoconstrictor (bv. noradrenaline of dopamine). Verdere behandeling, indien noodzakelijk, is symptomatisch.

Ketensin wordt niet verwijderd door hemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: serotonine antagonisten, ATC-code: C02KD01

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Ketanserin is een selectieve serotonine 5-HT<sub>2</sub>-receptorblokker. In vergelijking met het 5-HT<sub>2</sub>-receptorblokkerende effect heeft het een zwakke  $\alpha_1$ - en H<sub>1</sub>-receptorblokkerende werking zonder effect op andere receptoren. Ketanserin remt door serotonine veroorzaakte vasoconstrictie, bronchoconstrictie en plaatjesaggregatie. De versterking door serotonine van de vasoconstrictieve en plaatjesaggregerende werking van andere stoffen zoals catecholamines en angiotensine II wordt eveneens afgeremd. Het werkingsmechanisme waardoor ketanserin bloeddrukverlagend werkt is nog niet volledig uitgekristalliseerd. Er zijn sterke aanwijzingen dat het antihypertensieve effect van ketanserin wordt bewerkstelligd door een combinatie van een sterke 5-HT<sub>2</sub>- en een lichte  $\alpha_1$ -receptorblokkade. De bijdrage van een centraal effect aan de bloeddrukverlagende werking kan echter niet uitgesloten worden.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ketensin verlaagt bij hypertensiepatiënten de bloeddruk zowel acuut als chronisch door een verlaging van de verhoogde perifere vasculaire weerstand.

Ketensin verlaagt de bloeddruk binnen enkele minuten na een intraveneuze toediening en binnen een uur na een enkele orale dosis. Gedurende chronische orale toediening neemt de bloeddruk geleidelijk af. Deze daling zet onmiddellijk in en is maximaal na 2 tot 3 maanden behandeling. Het antihypertensief effect blijft behouden gedurende chronische behandeling.

Bij het stoppen van de therapie is er geen "rebound" hypertensie, maar keert de bloeddruk progressief terug naar de uitgangswaarde.

Ketensin verhoogt de capillaire doorbloeding in spieren en huid.

Patiënten die een operatie moeten ondergaan, mogen Ketensin gebruiken.

Ketensin kan gelijktijdig met diuretica,  $\beta$ -blokkers en ACE-remmers worden toegediend. In combinatie met deze farmaca is het effect van Ketensin additief.

Ketensin heeft geen noemenswaardig effect op het normale hartritme. Bij kortdurend I.V.-gebruik van Ketensin worden de "cardiac output" en de inspanningstolerantie niet noemenswaardig beïnvloed; een verhoogde pre- en afterload wordt verlaagd en daardoor de zuurstofbehoefte van het myocard. In "low output conditions" herstelt Ketensin de verminderde hartwerking.

Ketensin heeft geen effect op de nierfunctie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening bij de mens nemen de plasmaspiegels van ketanserin tri-exponentieel af.

De respectievelijke halfwaardetijden zijn 0,13 uur ( $\pi$ -fase), 2,0 uur ( $\alpha$ -fase) en 14,3 uur ( $\beta$ -fase).

Na intramusculaire toediening worden piekplasmaspiegels binnen 10 minuten bereikt. De afname van de plasmaspiegel verloopt daarna parallel aan de intraveneuze toediening.

Bij orale toediening wordt ketanserin snel en volledig geabsorbeerd. De absorptie is onafhankelijk van een maaltijd. Piekplasmaspiegels worden dan binnen ½ tot 2 uur bereikt. De terminale halfwaardetijd is 13-18 uur. Binnen een dosering van 20 tot 60 mg oraal is de farmacokinetiek van ketanserin lineair en deze verandert niet gedurende chronische orale toediening of langdurige intraveneuze infusie. De therapeutische "steady state"-plasmaspiegels zijn 15-140 ng/ml en zijn onafhankelijk van therapieduur, combinatie met andere antihypertensiva, lichaamsgewicht, leeftijd en geslacht.

Ketanserin wordt gemetaboliseerd via ketonreductie en oxidatieve N-dealkylering. Geen van de metabolieten draagt noemenswaardig bij tot de activiteit van ketanserin. De uitscheiding van de metabolieten vindt meer via de urine (68%) dan via de feces (24%) plaats.

De plasmaproteïnebinding is 95%, met name aan albumine (93%). De halfwaardetijd, de plasmaproteïnebinding en de "steady state"-plasmaspiegels zijn vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. De grotere biologische beschikbaarheid bij ouderen na eenmalige dosis is waarschijnlijk het gevolg van een verminderd "first pass"-metabolisme. Accumulatie treedt niet op en de dosering hoeft niet te worden aangepast.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose, maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460), gepregelatiniseerd aardappelzetmeel, hypromellose (E464), propyleenglycol (E490), polyvidon, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

60 tabletten in PVC/Al blisterverpakking

50 tabletten in PVC/Al blisterverpakking (E.A.V.)

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
4837 DS Breda

### **8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 11627

### **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 1988

Datum van laatste hernieuwing: 22 november 2013

### **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 16 mei 2019.